

MORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DEN STRUKTURWANDEL DER MENSCHLICHEN ZUNGE
BEI LEBERCIRRHOSE

von

ULRIKE BELZER, geb. Beyer

1968

Aus dem Pathologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr. H. Bredt

MORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DEN STRUKTURWANDEL DER MENSCHLICHEN ZUNGE
BEI LEBERCIRRHOSE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

ULRIKE BELZER, geb. Beyer
aus Jena

MAINZ 1968

Dekan: Professor Dr. Dr. Thews
Referent: Priv.-Doz. Dr. Bässler
Korreferent: Professor Dr. Bredt
Tag der mündlichen Prüfung: 22. Mai 1968



Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung und Fragestellung	1
II. Ergebnisse bisheriger Untersuchungen	3
III. Material und Methode	8
IV. Ergebnisse eigener Untersuchungen	12
A. Strukturwandel der Drüsen in der menschlichen Zunge .	13
1. Fibrose der Drüsen	14
2. Lipomatose der Drüsen	14
3. Oncocyten	15
4. Gangektasien	16
B. Oberflächenepithel der Zunge	16
Makroskopisch	16
Mikroskopisch	17
1. Epithelbreite	17
2. Epithelzapfen	18
3. Parakeratose und Keratose des Epithels	18
C. Interstitielle Lipomatose der Zunge	19
1. Subepitheliales Bindegewebe	19
2. Binnenmuskulatur	19
3. Grenze zur einstrahlenden Muskulatur	20
V. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
VI. Literaturverzeichnis	23

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Im Rahmen von systematischen Untersuchungen an menschlichen Zungen gewinnen neben einem Alterswandel auch die Strukturveränderungen der Zunge bei Stoffwechselkrankheiten an Bedeutung.

Von diesen wurde in vorliegenden Studien die Morphologie der Zunge bei Lebercirrhose herausgegriffen.

Von klinischer Seite sind Besonderheiten der Zunge bei Lebercirrhose bekannt, die als sogenannte "rote glatte Zunge" von KALK beschrieben wurde.

Pathologisch-anatomisch finden sich bei einer großen Zahl Kranker mit Lebercirrhose makroskopisch keine auffälligen Strukturwandlungen, aus denen allein der Rückschluß auf das Vorliegen einer Lebererkrankung möglich wäre. Daher sollte vor allem feingeweblich geprüft werden, ob bestimmte Veränderungen der Zungenstruktur mikroskopisch zu erfassen sind, wobei diese Befunde durch ergänzende statistische Methoden zu erhärten waren.

Ein wesentlicher Faktor für die Beurteilung der Zungenmorphologie ist der Wandel im Verlaufe des Lebensalters. Klinische und morphologische Befunde haben gezeigt, daß die Zunge in ihren geweblichen Bestandteilen in zunehmendem Lebensalter einer Atrophie mit Lipomatose anheimfällt. Das wird durch den klinisch geprägten Begriff "*lingua glabra senilis*" verdeutlicht.

Nach Untersuchungen über diesen Strukturwandel wurde von BILDEN (1967) histologisch aufgezeigt, daß das Fettgewebe zwischen den Fasern der Zungenmuskulatur eine progrediente Zunahme während des Alterns erfährt.

Die Einlagerungen beginnen am Zungenrund und dehnen sich nach der Zungenspitze und der Zungenmitte aus, bis im hohen Alter eine diffuse interstitielle Lipomatose der Muskulatur resultiert. Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist es, die morphologischen Zungenveränderungen bei Lebercirrhose aufzuzeigen und den gewonnenen Befunden über die Morphologie der Zunge in verschiedenen Lebensaltern gegenüberzustellen.

Die Zungen bei Lebercirrhose wurden unter folgenden Gesichtspunkten untersucht:

A. Strukturwandel der Drüsen in der menschlichen Zunge

1. Fibrose der Drüsen
2. Lipomatose der Drüsen
3. Oncocyten
4. Gangektasien

B. Oberflächenepithel der Zunge

1. Epithelbreite
2. Epithelzapfen
3. Parakeratose und Keratose des Epithels

C. Interstitielle Lipomatose der Zunge

1. Subepitheliales Bindegewebe
2. Binnenmuskulatur
3. Grenze zur einstrahlenden Muskulatur

II. ERGEBNISSE BISHERIGER UNTERSUCHUNGEN

Über klinische Zungenveränderungen bei Lebercirrhose und Leberinsuffizienz wurde reichlich berichtet:

PAGEL (1933) beschrieb eine völlig glatte und atrophische Zunge bei Leber- und Gallenerkrankungen; ein Zurücktreten der Papillae filiformes bis zum völligen Fehlen, geringe Verhornung, eine dünne Epithelleiste und Sekundärpapillen mit geringer Ausdehnung.

KALK (1955) prägte den Begriff der "roten glatten Cirrhosezunge". Er beschreibt dieses Erkrankungsform als "fest und dunkelrot, etwa himbeerrot, atrophisch glatt an ihrer Oberfläche, ohne nennenswerten Belag". Er beobachtete diese Umwandlung der normal gefärbten grau-roten Zunge bei Zunahme der Leberinsuffizienz und bei Übergang zu Praekoma und Koma in eine zunehmend roter und glatter werdende Zunge.

Nach KALK (1955) wies eine derartige Oberflächenveränderung auf akute dystrophische und mit Nekrotisierung verbundene Lebercirrhose hin. Umgekehrt soll sich bei Besserung der Leberinsuffizienz unter Blasserwerden der Zunge der Belag wieder einstellen und dann die Gefahr des Komas verringert sein. Ist die Leberfunktion erheblich gestört, bleibt nach ihm die "rote glatte Zunge" weiter bestehen.

In dieser Sicht könnte das Verhalten der Zunge den Eigenschaften eines Indikators für die Insuffizienz der Leber entsprechen.

PANNHORST und HOFFMANN (1957) betonten ihrerseits für die Pathogenese der "Leberzunge", ohne die Möglichkeit humoraler, besonders gefäßaktiver Faktoren zu leugnen, die Bedeutung der Pfortaderstauung ("intrahepatischer Leberblock"), zumal sie die "Leberzunge" auch bei ausgedehnter intrahepatischer portovenöser Thrombose beobachten konnten.

Sie schildern die Leberzunge als eine "auffällig rote, meist blau-rote, aber auch in karmin- bzw. lachsrote Töne übergehende fast immer belagfreie Zunge von derber Konsistenz, regelmäßiger Felderung und mäßig feuchter Schleimhautoberfläche".

Im Gegensatz zu KALKs "roter glatter Zunge" sprechen sie von einer "ödema-tösen Höckerung der Zungenoberfläche", die sich mit der cirrhotischen Höcker-leber vergleichen ließe.

Die beginnende Umwandlung einer normalen Zunge in eine sogenannte "Leberzunge" ist nach diesen Autoren schon an einer schwach bläulichen Färbung der Zungenränder und des vorderen Zungenkörpers zu sehen. Durch den Umbau des Leberparenchyms, durch Bindegewebsvermehrung zwischen den Zellinseln und die damit zunehmende Einengung des Leberkreislaufs und Verengung der Pfortaderästchen vermeinen sie die Folgen an der marginalen und apikalen Stauung der Zunge und deren Farbänderung zu erkennen. PANNHORST und HOFFMANN (1957) sind also der Auffassung, daß Zungenveränderungen bei chronischen Leberkrankheiten vor allem durch mittelbare Stauungsfolgen bei Behinderung des Pfortaderkreislaufes zustandekommen.

Mikroskopisch fanden sich keine Veränderungen der Gefäßwände des Zungenkörpers.

Auch MARKHOFF und KAISER (1962) schildern eine blau-rote Verfärbung, eine glatte rote Zunge bei Lebercirrhose kombiniert mit mittelständiger Furche auf dem Zungenrücken.

Für die morphologische Beurteilung einer Zunge erwächst die Notwendigkeit, den Alterswandel dieses Organs genau zu kennen. Nur dann ist es möglich, Veränderungen der Zunge infolge von Allgemeinerkrankungen von solchen der Biorheuse zu unterscheiden. Nach den Ergebnissen von BILDEN (1967) sollen daher einige wichtig erscheinende Gesichtspunkte der Pathohistologie der menschlichen Zunge unseren eigenen Untersuchungen vorangestellt werden.

SCHUMACHER (1927) schildert diffuse Oncocytenansammlungen, die regelmäßig die Ausführungsgänge der von Ebner'schen Speicheldrüsen umlagern.

Nach HAMPERL (1931) sind Oncocytenansammlungen in den Drüsenanteilen eine ausgesprochene Alterserscheinung "eine Art Umdifferenzierung bzw. Altersdifferenzierung von Epithelzellen". Die Oncocyten sollen durch Umwandlung aller Epithelzellen unter Verlust früherer Differenzierungen entstehen; er spricht von Übergangsstadien zwischen gewöhnlichen Drüsen und Ausführungsgangszellen der Speicheldrüsen und den Oncocyten, die durch ein "eigentümlich wabig-körniges Protoplasma und oft durch einen unregelmäßig konturierten wie pyknotischen Kern, der von der Grundfläche der Zelle zur Lichtung zu gerückt erscheint, gekennzeichnet sind". Die Oncocyten bilden einmal solide Zellhaufen, die nur von wenigen kleinen Lichtungen durchbrochen werden; andererseits kleiden sie vielfach gewundene eng aneinanderliegende Schläuche aus. Am Rande eines solchen Gebietes kann man den Übergang der Oncocytenschläuche in normale Ausführungsgänge und Streifenstücke beobachten.

Mit dem Auftreten der charakteristischen acidophilen Körnchen im Protoplasma ist immer eine Volumenzunahme verbunden. Wird nun ein Ausführungsgang ausschließlich von Oncocyten gebildet, ruft diese Volumenzunahme eine eigenartige, immer wiederkehrende Faltenbildung gegen die Lichtung der Gänge hin, hervor.

TONELLI (1948) spricht im Gegensatz zu HAMPERL den Oncocyten jede Spezifität und Vermehrung ab; er sieht sie nicht als Altersdifferenzierung an, sondern als Produkt typischer parenchymatöser und "hyaliner Degeneration" mit folgender echter Kernpyknose und -nekrose. Er sieht das gemeinsame Auftreten von Oncocytenansammlungen mit der Erweiterung von Ausführungsgängen und gleichzeitiger Speicheldrüsenatrophie als Ausdruck einer biologischen Regression.

ANDREW (1949) macht nach Untersuchungen der Parotis von Ratten verschiedenen Alters die Angabe, daß das Parenchym im Alter fettig degeneriert und sich bestimmte epitheliale Zellen in Oncocyten umwandeln; er beschreibt zwei Kernformen: einen kleinen irregulären pyknotischen Kern und einen großen bläschenförmigen Kern. Weiterhin stellt er in zunehmendem Alter Lymphocytinfiltrationen der Speicheldrüsenengänge fest, während eine Fibrose nicht häufig sein soll. Dagegen fand er bei Speicheldrüsen älterer Menschen einen ausgeprägten Fettersatz "fatty replacement" durch die fettige Degeneration der Drüsenzellen selbst. Der Autor versteht unter diesem Begriff offensichtlich eine mit Parenchymatrophie verbundene Vermehrung des interstitiellen Fettgewebes, eine lipomatöse Atrophie. Auch WATZKA (1957) beschreibt das Vorkommen von Oncocyteninseln, die als untergehende Zellgruppen aufgefaßt werden, in allen Drüsen älterer Menschen.

Histochemisch sind die Oncocyten durch eine hohe Aktivität oxydativer Enzyme (Cytochromoxydasen, Bernsteinsäure-Dehydrogenase, DPN- und TPN-Diaphorase) und elektronenmikroskopisch durch einen Reichtum an Mitochondrien gekennzeichnet (FISCHER 1961).

HÜBNER, KLEIN und SCHÜMMELFEDER (1965) sprechen von einer exzessiven Vermehrung und Vergrößerung der Mitochondrien; als Ursache dieser bei Oncocyten verschiedenster Herkunft nachweisbaren Hyperplasien des Chondriom wird eine intramitochondrale Stoffwechselstörung angenommen.

Die funktionelle Bedeutung der oncocyitären Zellumwandlung in den Speicheldrüsen ist noch nicht hinreichend geklärt. Es könnte sich einerseits nach SEIFERT und GEILER (1956) um den Ausdruck einer versuchten Kompensation

einer Zellschädigung handeln, die darin zu suchen wäre, daß infolge einer Zustandsänderung des Cytoplasma die Sekretabgabe gestört ist. Andererseits ist nach FISCHER (1961) die Möglichkeit einer primären Funktionssteigerung der Zelle gegeben, die sich im Rahmen einer Umdifferenzierung des Stoffwechselgeschehens im alternden Organismus ausbildet.

TAUCHI (1961) beschreibt eine altersbedingte Gewebsfibrose und eine Verringerung der Zellzahl in parenchymatösen Organen in Abhängigkeit vom Alter.

Über die Beschaffenheit des Zungenepithels in verschiedenen Lebensabschnitten wurden von EHRLICH und EHLERT (1933) ausführliche Untersuchungen angestellt. Sie fanden eine zunehmende Dicke der epithelialen Zungenschleimhaut bis zum 7. Lebensjahrzehnt; danach tritt eine auffallende Verdünnung aller Schichten ein.

Das Epithel des "vorderen und oberen Zungenabschnittes" soll im Laufe des Lebens eine größere Dicke als das des "hinteren und unteren Bereiches" erreichen. Die Breitenunterschiede sollen hauptsächlich auf der Veränderlichkeit der Zungenpapillen beruhen.

Schon in den ersten Lebensmonaten tritt eine Rückbildung von Zahl, Größe und Geschmacksfunktion der Papillae fungiformes ein. Dies geht soweit, daß im hohen Alter nur noch ein Drittel des ehemaligen Bestandes vorhanden ist. Daneben bilden sich die Papillae foliatae vollkommen zurück, wobei das Gebiet der hierzu gehörigen Spüldrüsen von Fett und Lymphgewebe ausgefüllt wird (BARGMANN 1964).

Dagegen bilden sich die Papillae circumvallatae nur wenig zurück (SEIFERT 1966). Gleichzeitig soll die Schleimhaut atrophieren und zuweilen eine leichte Hyperkeratose aufweisen, dagegen fast keinen Zungenbelag.

BALOGH (1960) beschrieb die Rückbildung der Papillae filiformes. Im Alter sind sie kürzer und geringer an Zahl; daneben stellt er eine Zunahme der Verhornung des Zungenepithels im Laufe des Alterns fest, in dem die papilläre Schicht der Tunica propria weniger vaskularisiert und dichtergefügt ist.

SCHUMACHER (1927) bezeichnet die Greisenzunge, die an einzelnen Stellen oder über größere Flächen hinweg keine einzige Papille aufweist, als "Lingua glabra senilis".

Auch bei ASCHOFF (1938) lesen wir von einer senilen Atrophie der Zungenschleimhaut mit einer Verdünnung der Epitheldecke. Die quergestreifte Mus-

kulatur ist neben dem Epithel an der Atrophie beteiligt. Die Verhornung des Zungenepithels schwankt von einer papillären bis zu einer mehr flächenhaften Form mit glatter Oberfläche, wobei die Zungenspitze bevorzugt wird.

FASSE und MORGENROTH (1964) beschreiben eine parakeratotische Verhornung, die nicht selten in der senilen Mundschleimhaut mit einer Epithelatrophie kombiniert ist, während EHRICH und EHLERT darin eine Orthokeratose sehen. Für FASSE und MORGENROTH besteht die senile Atrophie in einer Verschmälerung der gesamten Epithelschicht. Das Stratum spinosum ist ausgesprochen zellarm, die Basalzellen sind abgeflacht, die Epithelzapfen schmal und niedrig und die Papillen flach. Das Bindegewebe erscheint zellarm, die elastischen Fasern sind gequollen und zersplittert.

Über eine Verteilung des Fettgewebes in der menschlichen Zunge gab SCHUMACHER (1927) an, daß sich zwischen den Muskelfaserbündeln Gruppen von Fettzellen befinden, die sich zu größeren Fettansammlungen zwischen den Mm. genioglossi am Septum und Zungenrund vereinigen. Im Epithel des Zungenrückens kommen feinste Tröpfchen von Neutralfett vor, die an Zahl von der Basalschicht zur Oberfläche hin zunehmen.

BUCHER (1948) beschrieb eine fettgewebshaltige Tela submucosa der Schleimhaut an der Zungenoberfläche.

Die Muskulatur an der Zungenspitze ist kompakt, sie wird am Zungenrund durch Fett- und Drüsengewebseinlagerungen aufgelockert (WATZKA 1957).

HENKE und LUBARSCH (1929) fanden in den Zellen der Speicheldrüsen kleine morphologisch sichtbare Fettröpfchen bereits unter normalen Verhältnissen; sie sollen in bestimmten Funktionsphasen der Drüsen auftreten, von den allgemeinen Ernährungsverhältnissen abhängig sein und im Alter zunehmen. Auch sei eine stärkere Fettgewebsentwicklung am Rande und innerhalb atrophischer Drüsen gelegentlich vorhanden.

HAMPERL (1960) beschreibt das Auftreten von Fettgewebe in den Mundspeicheldrüsen durch einen gleichzeitigen Schwund der Drüsenbläschen.

Das Gebiet um die serösen Spüldrüsen wird nach Papillenrückbildung von Fett und lymphatischem Gewebe ausgefüllt (BARGMANN 1964).

III. MATERIAL UND METHODE (Untersuchungsgut und Methode)

Unsere Untersuchungen wurden an insgesamt 150 menschlichen Zungen verschiedenen Alters und Geschlechtes, an nicht ausgewähltem Material aus dem laufenden Sektionsgut der Jahre 1964/65, durchgeführt. Die Zungen wurden dorsal vom Zungengrund vom Halspaket abgesetzt, die einstrahlende Muskulatur und das benachbarte Drüsengewebe entfernt und in 10%-igem Formalin fixiert. Nach der Fixation durchschnitten wir die Zungen in der Median-Sagittal-Ebene, anschließend wurden die linken Zungenhälften durch zwei zur Mittellinie senkrecht verlaufende Schnitte gedrittelt; die Schnitte verliefen an der Zungenspitze durch die Nuhn'sche Drüse (A), durch die Gegend der Papillae vallatae (B) und durch den Zungengrund (C) (siehe Abb. 1).

Nach Paraffineinbettung des gewonnenen Materials stellten wir von jedem Gewebstück 3 - 5 Schnitte zwischen 5 und 7 μ her und färbten die Präparate mit Hämatoxylin-Eosin, Elastica und PAS. Dann untersuchten wir die Präparate fortlaufend mikroskopisch, ohne die Sektionsprotokolle zu kennen. Ergab sich beim zweiten Durchgang ein unterschiedliches Ergebnis, so verglichen wir beides miteinander und legten unsere endgültige Aussage nach einem dritten Durchgang fest. Auf diese Weise versuchten wir die Unsicherheit und mangelhafte Aussagekraft, die solchen subjektiven Untersuchungen stets anhaften, so gering wie möglich zu halten. Die unabhängig voneinander vorgenommenen verschiedenen Bewertungen der Präparate können folglich als Blindversuche gelten.

Da es keine anerkannten quantitativen Meßwerte für die Veränderungen, die wir an unseren Zungen fanden, gibt, nahmen wir eine subjektive Bewertung derart vor, daß wir sie in verschiedene Schweregrade (1 - 6) einteilten, wobei wir für jeden Fall den Mittelwert seiner Beurteilungszahlen berechneten und diesen als Punkt in einem Korrelationsdiagramm aufzeichneten (siehe Abb. 2).

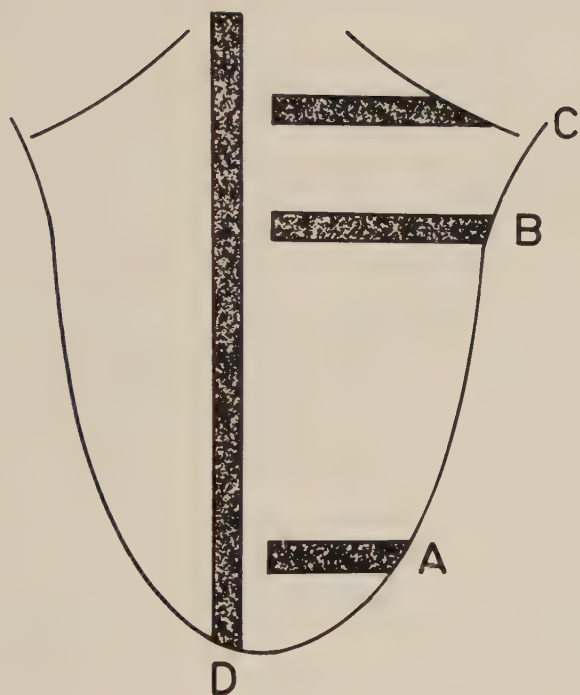


Abb. 1 Schema der Zunge mit den Stellen, an welchen Gewebsstücke entnommen wurden.

Abb. 2 z.B. Strukturwandel der Drüsen:
3. Oncocyten an A = Zungenspitze

6			o		x	o
			o	x	xxx	o
5		x	oo		oo	xxx
				xx		
4		o	xxx	ooo	xxxx	ooo
						xxxxx
3			x		x	xx
2	xxxxxxxxxx					
	xxxxxxxxxx oo	xxxx		xxx		
	10 - 49 J.	50 - 59 J.	60 - 69 J.	70 und älter		
1	Alter					

o = Cirrhose

x = Normal

Dann wendeten wir den Rang-Test nach WILCOXON zum Vergleich zweier unverbundener Stichproben, d.h. zwischen Vergleichs- und Cirrhosefällen an.

WILCOXON-Test für unverbundene Stichproben (PFANZAGL 1966)

Der Grundgedanke ist der, daß nicht die Zahlen $x_1, x_2, x_3, \dots, x_{n_1}; y_1, y_2, \dots, y_{n_2}$ selbst, sondern deren Rangzahlen zugrundegelegt werden und zwar die Rangzahlen, die die einzelnen Stichprobenwerte in der vereinigten Stichprobe haben: aus $x_1 = 1,1; x_2 = 0,7; x_3 = 2,3; y_1 = 0,9; y_2 = 1,8$ wird die Folge der Rangzahlen: 3, 1, 5, 2, 4. Als Testgröße dient die Summe der Rangzahlen der ersten Stichprobe, R_1 . Die Hypothese wird abgelehnt, wenn die Summe zu groß oder zu klein ist. Dann bezeichnet man den Erwartungswert der Rangsumme R_1 . Dieser ist $n_1 (n_1 + n_2 + 1)/2$. Dabei bedeutet n_1 den Umfang jener Stichprobe, auf die sich die Rangsumme R_1 bezieht. Sodann bildet man die Differenz

$$R_1 - \frac{n_1 (n_1 + n_2 + 1)}{2}$$

Diese Differenz muß zwischen $\pm c$ liegen, wobei der Wert c aus einer Tabelle bei PFANZAGL entnommen wird.

Ist

$$R_1 - \frac{n_1 (n_1 + n_2 + 1)}{2} \geq c \text{ oder } R_1 - \frac{n_1 (n_1 + n_2 + 1)}{2} \leq -c$$

so ist der Unterschied zwischen beiden Stichproben signifikant. Interessiert man sich nur für Abweichungen nach einer Richtung, so wird man nur die eine dieser beiden Relationen als relevant für die Signifikanzbestimmungen ansehen. Die in der Tabelle angegebenen c -Werte garantieren bei zweiseitiger Anwendung eine Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens 1% (bzw. 5%), bei einseitiger Anwendung von höchstens 0,5% (bzw. 2,5%).

Treten Bindungen auf, d.h. Zahlen mit gleichen Rangzahlen, so empfiehlt es sich, durchschnittliche Rangzahlen zu berechnen. Durch das Auftreten von Bindungen wird die Irrtumswahrscheinlichkeit etwas verringert, doch ist der Einfluß im allgemeinen nur geringfügig.

Vier-Feldertest

Die Prüfungen, ob Fälle mit über dem Median liegenden Werten (von Lipomatose, Strukturwandel der Drüsen und Oberflächenveränderungen der menschlichen Zunge) bei Lebercirrhose häufiger vorkommen als bei Normalfällen, wurden mit einem sogenannten Vier-Feldertest durchgeführt. Hierbei berechnet man aus dem Produkt der zu einem Tabellenfeld gehörenden Randsummen, dividiert durch die Gesamtzahl, einen Erwartungswert für dieses Feld. Die Differenz zwischen beobachtetem und erwartetem Wert wird nach Quadrierung auf den erwarteten Wert bezogen und ergibt einen sogenannten χ^2 -Wert für dieses Feld, der als Maß für die Abweichung gelten kann. Alle χ^2 -Werte einer Kontingenztafel zusammengefaßt ergeben einen Gesamt- χ^2 -Wert. Der Wert dieser Größe überschreitet nur bei statistisch gesicherten Unterschieden (Irrtumswahrscheinlichkeit $P < 1\%$) innerhalb der Vier-Feldertafel den Grenzwert $\chi^2 = 6,635$, bei statistisch auffallenden Unterschieden ($5\% > p > 1\%$) den Wert $\chi^2 = 3,84$.

z. B.

b = Beobachtungswert

e = Erwartungswert

A

		+		Ø	
	+		b ₁₁	b ₁₂	b _{1.}
B	Ø		b ₂₁	b ₂₂	b _{2.}
			b _{.1}	b _{.2}	b _{..}

z. B. für

$$e_{11} = \frac{b_{.1} \cdot b_{1.}}{b_{..}}$$

$$\chi^2_{11} = \frac{(e_{11} - b_{11})^2}{b_{11}}$$

$$\chi^2_{\text{gesamt}} = \sum_{ij} \chi_{ij}$$

IV. ERGEBNISSE EIGENER UNTERSUCHUNGEN

Nach den statistischen Untersuchungen unter Zuhilfenahme des Vier-Feldertests ergab sich eine hochgesicherte statistische Signifikanz für die pathologischen Veränderungen der Zunge bei Lebercirrhose:

	Normal	Lebercirrhose
über Median	409	227
unter Median	543	83

Als Median wurde der zentrale Wert der nach Größe geordneten Zahlen gewählt.

e_{11}	479, 77	156, 23	
b_{11}	409	227	636
χ_{11}	10, 44	32, 03	
	472, 23	157, 77	
	543	83	626
	10, 61	32, 57	
	952	310	1262
	$\chi^2 = 82, 65$		
	=====		

Somit ist die Zahl der über dem Median liegenden Fälle bei Menschen mit Lebercirrhose statistisch gesichert.

Bei unseren Untersuchungen kamen wir zu folgenden Resultaten:

A. STRUKTURWANDEL DER DRÜSEN IN DER MENSCHLICHEN ZUNGE

Die gemischten Drüsen der Zungenspitze (A. NUHN'sche Drüse) und die serösen Drüsen im Bereich der Papillae vallatae (B) scheinen in ihrer Gesamtheit bei Lebercirrhose eher Veränderungen anheimzufallen als beim normalen Alterungsprozeß zu erwarten wäre. Dies trifft für die rein mukösen Drüsen des Zungengrundes nicht zu. Wir fanden bei 48 verschiedenen Variationsmöglichkeiten 6 statistisch auffällige Veränderungen an Zungenspitze und Zungenmitte lokalisiert, im Gegensatz zu nur einer Veränderung am Zungengrund. Von diesen 6 herausragenden Veränderungen fallen wiederum 4 in die Altersklasse zwischen 50 und 59 Jahren; zwei in die Gruppe von über 70 Jahren.

Besonders zu beachten wäre unserer Meinung nach, daß sich keine abweichenden Ergebnisse zwischen Lebercirrhose und den untersuchten Vergleichsfällen der Altersgruppe zwischen 10 und 49 Jahren ergaben.

Abb. 3 Strukturwandel der Drüsen in der menschlichen Zunge
Ergebnis der statistischen Prüfung der Unterschiede zwischen Lebercirrhose und Normalfällen

Alter	1. Fibrose		2. Lipomatose				3. Oncocyten			4. Gangektasien		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
10-49	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50-59	-	50% ^{p<1%}	-	-	-	-	50% ^{p>1%}	-	-	10%	10%	-
60-69	-	-	-	-	-	-	-	-	50% ^{p>1%}	-	-	-
70 und älter	-	-	-	-	-	-	50% ^{p>1%}	50% ^{p>1%}	-	-	-	-

A = Zungenspitze

B = Zungenmitte

C = Zungengrund

Entnahmeort des Gewebes aus:

1. Fibrose der Drüsen

Bis zum 20. Lebensjahr grenzen die Drüsenläppchen aneinander, ohne daß eine auffällige bindegewebige Trennung sichtbar wäre. Die größeren Gefäße und die Ausführungsgänge verlaufen in den Bindegewebssepten.

Im 3. Lebensjahrzehnt sind die ersten Anzeichen eines Strukturwandels bei den serösen Drüsen der Zungenmitte (B) und den mukösen Drüsen des Zungengrundes (C) zu erkennen: an einzelnen Stellen der Drüsenperipherie treten die Zellkerne infolge einer Zellverkleinerung näher zusammen. Dadurch, daß in atrophischen Geweben die Kerne infolge Verkleinerung der Zellen näher aneinanderrücken, wird eine Kernvermehrung vorgetäuscht (HAMPERL 1960). Diese scheinbare Kernvermehrung geht mit einer Bindegewebsneubildung einher. Das neuentstandene Bindegewebe ist durch eine gedrängte Anordnung der Fibrillen und durch Zellarmut charakterisiert; es handelt sich also um eine interstitielle Fibrose. Wir fanden diese Veränderungen - die halbmondförmige Bindegewebsneubildung und die atrophischen Drüsenanteile mit ihrer scheinbaren Kernvermehrung - bei fast allen untersuchten Zungen. Um das 4. Lebensjahrzehnt treten sie auch an der NUHNschen Drüse auf und schreiten im weiteren Verlauf des Lebens schnell zum Drüsenzentrum fort. Die Atrophie der Drüsenepithelien und die interstitielle Fibrose erfassen bis zum hohen Alter den gesamten Drüsenkörper, so daß nur noch einige Inseln von Drüsengewebe erhalten sind, während die Streifenstücke und Ausführungsgänge von dem neugebildeten Bindegewebe umgeben werden (siehe Abb. 4). Die serösen Speicheldrüsen und die mukösen Drüsen des Zungengrundes weisen diesen starken Grad der Atrophie nicht auf.

Auffällige statistisch gesicherte Unterschiede gegenüber den Normalfällen traten bei unseren Cirrhosefällen nur in der Altersgruppe von 50 - 59 Jahren, und zwar an den serösen Drüsen der Zungenmitte auf. Die serösen Speicheldrüsen der Cirrhotikerkungen wiesen in allen Fällen stärkere Atrophien und mehr Fibrosen als die gleichaltrige Vergleichsgruppe auf.

2. Lipomatose der Drüsenanteile

Eine interzelluläre Einlagerung von Fettzellen in das Drüsengewebe jugendlicher ist nur in einigen wenigen Fällen nachzuweisen. Bis zum 40. Lebensjahr hat die Fettgewebsentwicklung die Drüsen aller untersuchten Zungen erfaßt und nimmt kontinuierlich bis zum 7. Lebensjahrzehnt zu, um dann ein verstärktes Ausmaß anzunehmen (siehe Abb. 5). Zuerst finden sich nur kleine, vereinzelt auftretende Fettzellen in den Bindegewebssepten. Sie nehmen dann an Größe und Zahl zu, wodurch sie bald im Verband zu liegen kommen. Diese

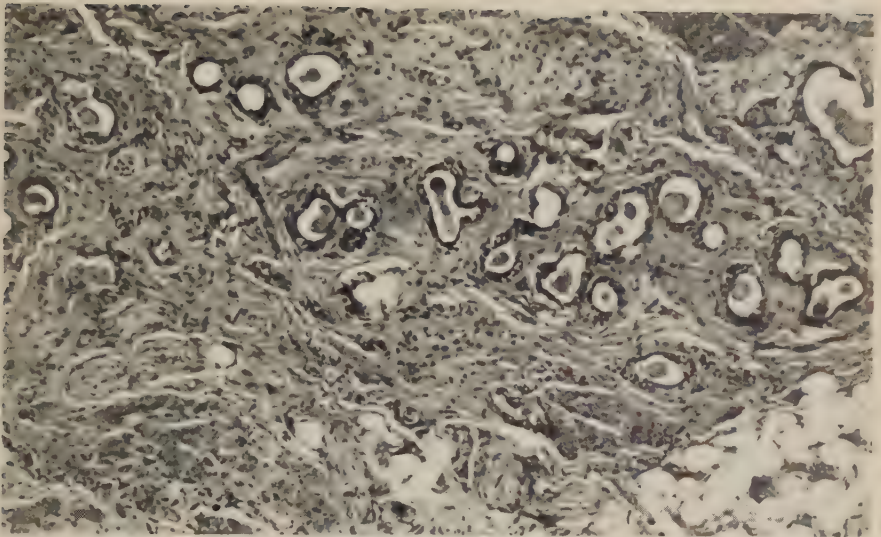


Abb. 4 Zunge mit Lebercirrhose (64 J., weiblich). Glandula apicis linguae mit Atrophie und starker Sklerose. Eingedicktes Sekret in den Drüsen. Form. Paraff. HE. Vergr. 90-fach

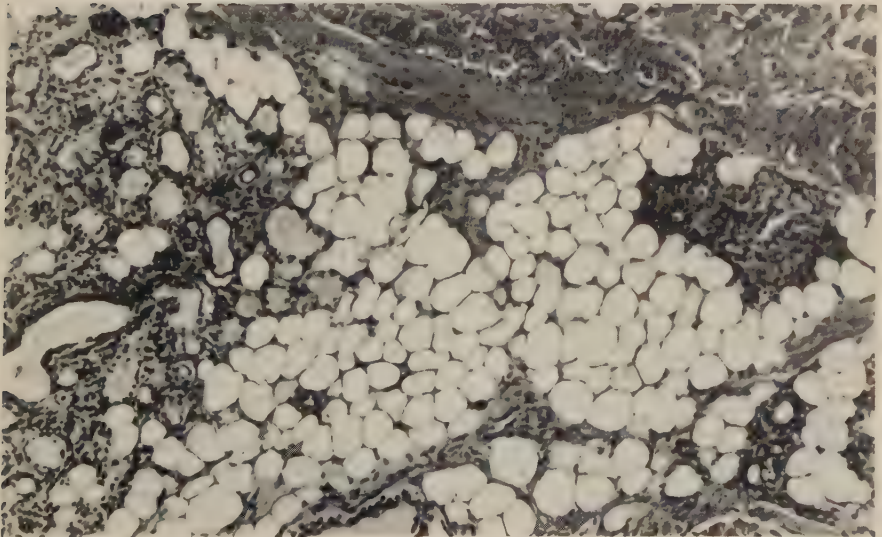


Abb. 5 Zunge bei Lebercirrhose (61 J., männlich). Starke lipomatöse Atrophie am Zungengrund im Bereich von serösen und mukösen Drüsen. Form. Paraff. HE. Vergr. 90-fach

verstärkte interstitielle Lipomatose trifft man sowohl an der Peripherie wie im Drüsenkörper.

Besonders in der NUHNschen Drüse ist sie zu beobachten und erreicht hier ein weitaus höheres Maß als in den serösen Spüldrüsen. Die mukösen Drüsen des Zungengrundes weisen die geringsten Fettdurchsetzungen auf.

Wir fanden auffallenderweise in keiner Altersgruppe Unterschiede zwischen Cirrhose- und Vergleichsfällen.

3. Oncocyten

Oncocyten (HAMPERL 1931), tauchen erstmals zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr vereinzelt in den serösen Spüldrüsen, zwischen den Zellen der Ausführungsgänge, auf. Sie unterscheiden sich von den übrigen epithelialen Zellen durch ein "eigentümlich wabig-körniges Protoplasma und oft durch einen unregelmäßig konturierten, wie pyknotischen Kern". Mit dem Auftreten von acidophilen Körnchen ist eine Volumenzunahme verbunden. Dadurch scheinen die Oncocyten über die apicalen und basalen Begrenzungen der Ausführungsgänge zu quellen.

Im 5. Lebensjahrzehnt finden wir sie bei einigen Zungen in der gemischten NUHNschen Drüse und den mukösen Drüsen des Zungengrundes, während sie bei anderen Zungen nicht nachzuweisen waren. Bis zum Ende des 60. Lebensjahres jedoch konnten wir sie in fast allen Zungen beobachten.

Im höheren Alter steigt die Anzahl der Oncocyten stark an. In diesem Stadium fanden wir auch Ausführungsgänge, die fast vollständig von Oncocyten ausgekleidet waren und durch die Volumenzunahme der Zellen in ihrem Lumen Aussackungen und Ausbuchtungen aufweisen.

Auch in den Endstücken der Drüsen sind die Oncocyten in diesem Alter häufig anzutreffen; sie bilden ganze Komplexe in der Peripherie der serösen Drüsen.

Das Verhalten der Oncocyten in den Drüsen bei Lebercirrhose zeigte statistisch bedeutende Unterschiede gegenüber den Normalfällen. Ein wesentlich rascherer Anstieg an Oncocyten fiel im Alter zwischen 50 und 60 Jahren an der Zungenspitze auf; dagegen steigerte sich die Zahl der Oncocyten in den mukösen Drüsen des Zungengrundes bedeutend im 6. bis 7. Lebensjahrzehnt. Die Drüsen der Zungenspitze und der Zungenmitte waren bei 70-jährigen und älteren Menschen mit Lebercirrhose stärker von Oncocyten durchsetzt.

Es kann damit festgestellt werden, daß Oncocyten in den Speicheldrüsen der Zunge bei Lebercirrhose im Vergleich zu Normalfällen vermehrt auftreten. Es liegt nahe, die Stoffwechselstörungen der Grundkrankheit als Ursache dieser Epithelmetamorphose verantwortlich zu machen, wobei offen bleibt, auf welche Weise und durch welche Substanzen die Alteration der Epithelzellen ausgelöst wird (siehe Abb. 6 und 7).

4. Gangektasien

Vom 30. Lebensjahr an fanden wir das Gangsystem der Drüsen in einem Teil der untersuchten Zungen in geringem Maße erweitert. Während das Lumen der tubulären Drüsenanteile bis zum 60. Lebensjahr nur geringgradig zunimmt, ist von diesem Zeitpunkt an das Gangsystem aller drei Drüsengruppen von einer verstärkten Ektasie betroffen. Die mukösen Drüsen des Zungengrundes werden am stärksten von diesen Veränderungen betroffen: die Lichtungen der Ausführungsgänge werden früher als die Streifenstücke erweitert; sie lassen in hohem Maße Aussackungen und Ausbuchtungen erkennen (siehe Abb. 8 und 9), während das Lumen der Sekretrohre sich meist kreisförmig oder oval gleichmäßig erweitert.

Nach unseren Beobachtungen weisen die Drüsenanteile bei Lebercirrhose in der Altersgruppe 50 - 59 Jahre auffälligerweise nicht am Zungengrund, sondern an Zungenmitte und Zungenspitze ein gesteigertes Vorkommen von Gangektasien und dyschyliischen Veränderungen auf (siehe Abb. 8 und 9).

B. OBERFLÄCHENEPITHEL DER ZUNGE

Makroskopische Beobachtungen

Betrachten wir die Zungenoberfläche Jugendlicher, so läßt sich die bekannte Vielfalt der Papillen erkennen. In höherem Alter trifft man auf kreisförmig ovale bis bandförmige Abschnitte der Zunge, die vollkommen glatt sind und keine Papillen enthalten. Schon SCHUMACHER (1927), ASCHOFF (1938) und BALOGH (1960) wiesen auf diese Erscheinung, die senil atrophischen Bezirke der "lingua glabra senilis", hin, die sich hauptsächlich am Zungenrand, aber auch in der Zungenmitte vor der Gegend der Papillae vallatae beobachten lassen. Es handelt sich hierbei um eine Rückbildung der Papillae filiformes und fungiformes, aber auch die ehemaligen Papillae foliatae fallen der Atrophie anheim. Mehrere Bezirke können konfluieren und ein größerer Teil der Zunge zeigt dann ein vollkommen glattes Aussehen.

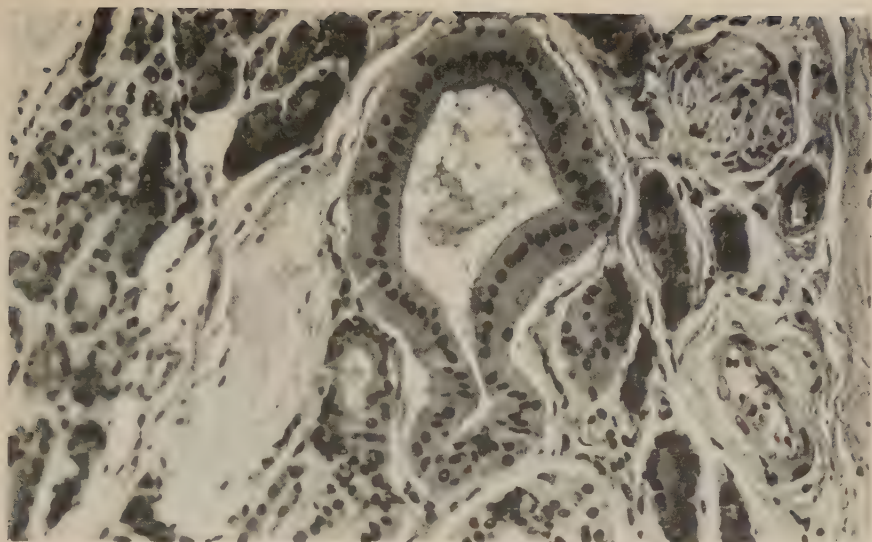


Abb. 6 Zunge bei Lebercirrhose (58 J. ; männlich). Ausschnitt aus einem Drüsenfeld, dessen Epithelzellen nahezu völlig in Oncocyten umgewandelt sind. In den Lumina der Drüsen ein tropfiges, eiweißhaltiges Sekret. In der Umgebung Sklerose. Form. Paraff. HE. Vergr. 240-fach

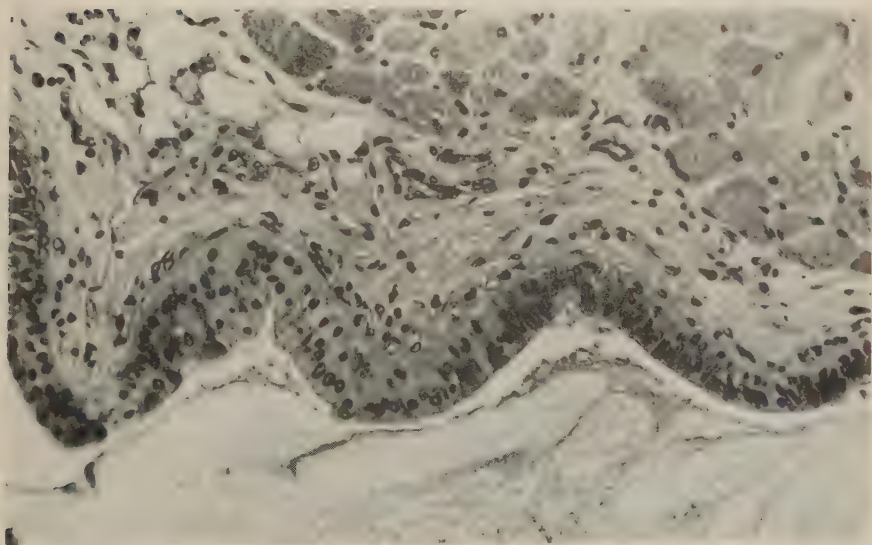


Abb. 7 Zunge bei Lebercirrhose (78 J. , weibl.). Ausschnitt aus einer dyschylischen Cyste mit Umwandlungsstufen des Epithels in Oncocyten. Zwischen Epithel und Muskulatur am unteren Bildrand zellr. Bindegewebe und einige Fettzellen. Form. Paraff. HE. Vergr. 240-fach



Abb. 8 Zunge bei Lebercirrhose (73 J., weiblich). Dyschylische Cystenbildung der mukösen Drüsen am Zungengrund mit erweiterten Ausführungsgängen, Sklerose und geringer chronischer Entzündung des Drüsenparenchyms.
Form. Paraff. HE. Vergr. 90-fach

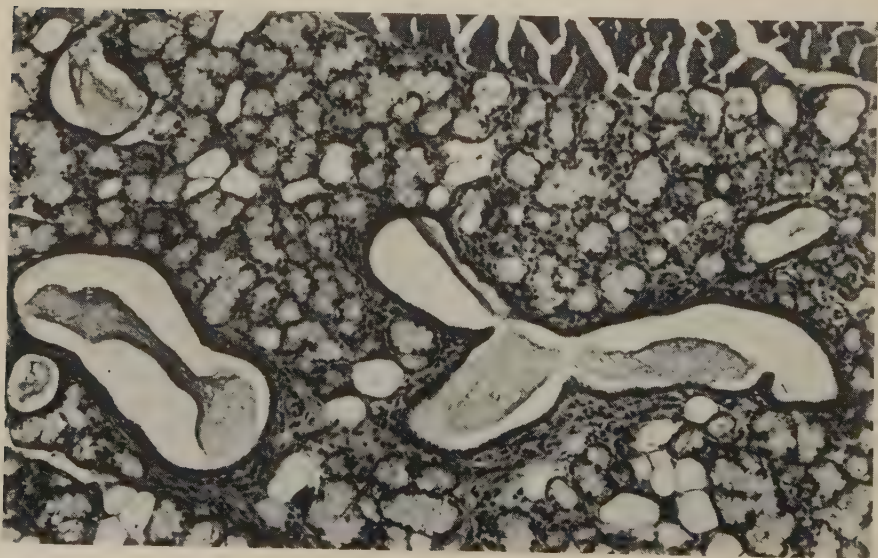


Abb. 9 Zunge bei Lebercirrhose (30 J., männlich). Dyschylie mit Cystenbildung und circumcanalikulärer Fibrose.
Form. Paraff. HE. Vergr. 240-fach

2. Epithelzapfen

Die Epithelzapfen erreichen ebenso wie das Epithel bis zum 8. Lebensjahrzehnt die größte Ausdehnung und werden dann schmaler und niedriger; sie sind in ihrer Tiefenausdehnung und Breite abhängig von der Dicke des Epithels. So kann man in jeder Zunge Epithelzapfen unterschiedlicher Größe beobachten. Sie erscheinen am stärksten in der Zungenspitze, am schmalsten im Bereich des Zungengrundes und der Zungenunterfläche.

Statistisch gab es keine auffallenden Veränderungen bei den Lebercirrhose- und Vergleichsfällen.

3. Parakeratose und Keratose des Epithels

Eine Hyperplasie des Epithels mit Aufschichtung zellkernhaltiger Hornlamellen fanden wir in allen untersuchten Zungen, an den Vergleichszungen wie bei Lebercirrhose. Die stärkste Ausbildung war jeweils an der Zungenspitze zu sehen, zum Zungengrund hin nahm sie ab.

Es wurde eine mehr flächenhaft ausgedehnte Verhornung und eine mehr papilläre aufgefunden, der Grad der Verhornung dagegen war innerhalb unserer Altersgruppen sehr unterschiedlich. Einen stärkeren Grad der Verhornung, meist die mehr flächenhafte ausgedehnte Form, konnten wir statistisch signifikant, bei Lebercirrhose im Alter von 10 - 49 Jahren feststellen.

Wir gehen mit FASSKE und MORGENROTH darin überein, daß die Verhornung parakeratotisch ist, da wir in den obersten Zellschichten stets Zellkerne fanden und eine Keratohyalinschicht unter normalen Verhältnissen nicht zu beobachten war (siehe Abb. 11 und 12).

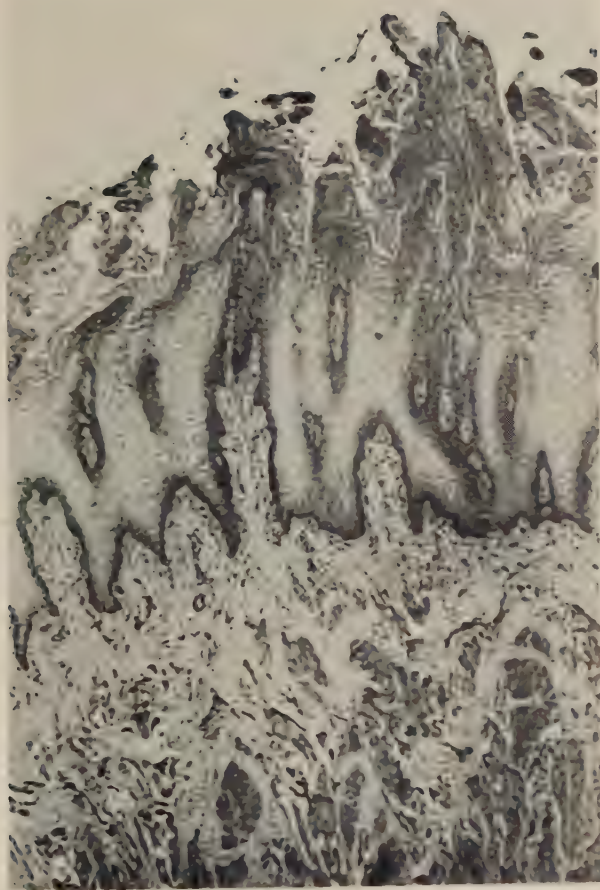


Abb. 11 Zunge bei Lebercirrhose (16 J., männlich)
 Zungenoberfläche mit hochgradiger Para-
 keratose und papillärer Epithelhyperplasie.
 Form. Paraff. HE. Vergr. 90-fach.



Abb. 12 Zunge bei Lebercirrhose (58 J., männlich).
 Atrophie des Epithels; subepitheliale und intra-
 glanduläre Fibrose mit Dyschylie.
 Form. Paraff. HE. Vergr. 90-fach

C. INTERSTITIELLE LIPOMATOSE DER ZUNGE

1. Subepitheliales Bindegewebe

Im subepithelialen Bindegewebe sahen wir bei einzelnen untersuchten Zungen eine geringe Anzahl von Fettzellen. Diese sind relativ klein, von mehr runder bis ovaler Form und liegen verstreut zwischen Epithel und Binnenmuskulatur der Zunge. Während der Gehalt an Fettzellen im subepithelialen Bindegewebe im Bereich der Zungenspitze stark schwankt und manche Zungen auch im hohen Alter dort keine Fettzellen aufweisen, zeigt sich im subepithelialen Raum des Zungenkörpers und des Zungengrundes eine ständig mit dem Alter zunehmende Fettgewebsneubildung. Großvolumige Fettzellen, zu mehrreihigen Strängen angeordnet, nehmen besonders am Zungengrund den größten Teil des Raumes zwischen Epithel und Zungenmuskulatur ein. Auffallenderweise geht die mehr runde, kleine Form der Fettzellen jugendlicher bei alten Menschen in eine polygonale, großvolumige Form über.

Das subepitheliale Bindegewebe unserer Zungen bei Lebercirrhose wies in 2 von 12 Variationsmöglichkeiten eine statistisch signifikante Steigerung von Fettgewebssträngen, und zwar die großvolumige, polygonale Form der älteren Menschen in den Altersgruppen 50 - 59 Jahre und 60 - 69 Jahre jeweils am Zungengrund (C) auf.

2. Binnenmuskulatur

Bereits in den ersten 10 Lebensjahren beginnt bei einem Teil der untersuchten Zungen die Einlagerung von Fettzellen in die Binnenmuskulatur; sie nimmt dann in der Zungenspitze und am Zungengrund kontinuierlich zu. Im Bereich der Apex konzentriert sich die Lipomatose um die NUHNsche Drüse, so daß im hohen Alter die Zellinseln der *glandula apicis linguae* wie in einen Fettgewebsmantel gehüllt erscheinen. Der Zungenkörper hingegen wird mehr gleichmäßig von Fettgewebe durchsetzt.

Starke Unterschiede wiesen die Zungen bei Lebercirrhose im Alter von 60 bis 69 Jahren an der Zungenspitze und am Zungengrund auf. Sie zeigten einen breiten Saum von großvolumigen, polygonalen Fettzellen um die NUHNsche Drüse und kompaktere Ansammlungen von Fettgewebe im Bereich der Radix.

3. Grenze zur einstrahlenden Muskulatur

Später und weniger stark setzt die Fettgewebsbildung an der Grenze zur einstrahlenden Muskulatur ein; jedoch erreicht sie früher als in der Binnenmuskulatur einen Höhepunkt. Im 5. Lebensjahrzehnt liegen große Fettgewebsansammlungen dicht nebeneinander, nur durch schmale Muskelbündel voneinander getrennt. Im Bereich des Zungengrundes ist diese Erscheinung am stärksten ausgeprägt. Die Wucherung des Fettgewebes und der gleichzeitige Muskelschwund findet einen Höhepunkt um das 90. Lebensjahr, wo fast das gesamte Muskelgewebe durch Fettgewebe substituiert ist. Nur noch vereinzelt treffen wir atrophisches Muskelgewebe, dessen Kernzahl wiederum vermehrt erscheint, zwischen reinem Fettgewebe an.

Statistisch auffällige Ergebnisse und damit eine über die Norm herausragende Fettgewebswucherung an der Zungenspitze, -mitte und -grund zeigte die Altersgruppe 60 - 69 Jahre bei Lebercirrhose.

Nach den vorliegenden Studien entspricht die Lipomatose der Zunge bei Lebercirrhose etwa dem Grad im 8./9. Lebensjahrzehnt bei den Vergleichsfällen.

Abb. 13 Interstitielle Lipomatose der Zunge
Ergebnis der statistischen Prüfung der Unterschiede
zwischen Lebercirrhose und Normalfällen

Alter	1. Subepithel. Bindegewebe			2. Binnen- muskulatur			3. Grenze z. einstr. Muskulatur		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
10-49	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50-59	-	-	1%	-	-	-	-	-	-
60-69	-	-	5% > p > 1%	1%	-	1%	5% > p > 1%	5% > p > 1%	5% > p > 1%
70 u. älter	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Entnahmeort des Gewebes aus:

A = Zungenspitze
B = Zungenmitte
C = Zungengrund

V. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Es wurden 150 Zungen im Alter von 0 - 92 Jahren histologisch an Zungenspitze, Zungenmitte und Zungenrund untersucht. Von diesen 150 Zungen verschiedenen Lebensalters war keine Zunge, die der "roten glatten Zunge" Leberkranker nach KALK (1955) entsprach. Es wurden aus diesem Untersuchungsgut die Zungen von 17 an Lebercirrhose Verstorbenen untersucht, um die Frage zu beantworten, ob sich histopathologische Zungenveränderungen nachweisen lassen, die bei Lebercirrhose gehäuft auftreten oder sogar charakteristisch sind.

Statistisch konnte an Hand des Rangtests nach WILCOXON und des Vier-Felder-tests aufgezeigt werden, daß auch trotz des zahlenmäßigen geringen Untersuchungsgutes deutliche, weit über die 5% Zufallsquote hinausragende Veränderungen an Zungen bei Lebercirrhose im Vergleich zu unseren Normalfällen, zu beobachten sind.

	Variations- möglichkeiten	Statistische Ergebnisse
A. Strukturwandel der Drüsen	48	7 ca. 15%
B. Oberflächen- epithel	32	2 ca. 6%
C. Lipomatose	36	7 ca. 19%
	116	16 $\hat{=}$ 14%

5% von 116 Möglichkeiten entsprechen 6 statistisch auffälligen Ergebnissen. Die Gesamtzahl von 16 statistisch auffälligen Ergebnissen übersteigt also den Erwartungswert ($E_{p1\%} = 0\% - 13\%$) für $\lambda = 5$ der Poissonverteilung.

Wir fanden in 116 verschiedenen Variationsmöglichkeiten 16 statistisch auffällige Ergebnisse (entsprechend 14%). Zwei Ergebnisse entfielen auf die Altersgruppe 10 - 49 Jahre, 5 auf das Lebensalter von 50 - 59, 7 auf die Gruppe 60 - 69 Jahre und zwei Ergebnisse traten im Alter von über 70 Jahren auf. Danach fallen bei Lebercirrhose die gemischten Drüsen der Apex linguae (NUHNsche Drüse) und die serösen Drüsen im Bereich der Papillae vallatae

in ihrer Gesamtheit eher Veränderungen anheim, als bei altersentsprechenden Vergleichsfällen. Oncocyten treten bei Lebercirrhose vermehrt in der Glandulae apicis linguae bis zum 7. Lebensjahrzehnt auf. Bei Vergleichsfällen ohne Lebercirrhose konnte eine solche Häufung an Oncocyten erst nach dem 70. Lebensjahre erwartet werden. Die mukösen Drüsen des Zungengrundes ließen bei Lebercirrhose in der Altersgruppe 60 - 69 Jahre ein gesteigertes Vorkommen von Oncocyten erkennen.

Das Oberflächenepithel der Zunge zeigte wenig statistisch signifikante Unterschiede zwischen Cirrhose- und Vergleichsfällen. Lediglich 2 von 32 Variationenmöglichkeiten waren statistisch gesichert. Diese lagen an der Zungenspitze in der Altersgruppe von 10 - 49 Jahren,

Das Fettgewebe zeigte mit 7 von 36 Möglichkeiten die deutlichsten Unterschiede zwischen Lebercirrhose- und Vergleichsfällen; die Altersgruppe 50 - 59 Jahre wies nur 1 statistisch gesichertes Ergebnis auf, und zwar im subepithelialen Bindegewebe des Zungengrundes. Es traten dort reichlicher großvolumige, polygonale Fettzellen im Verband auf, als dem Alter entsprechend zu erwarten waren.

Die verbliebenen 6 Unterschiede entfallen auf das Lebensalter 60 - 69 Jahre und zeigen in allen der drei untersuchten Zungengebiete stärkere interstitielle Lipomatose als die Vergleichsfälle.

IV. LITERATURVERZEICHNIS

- ANDREW, W.: Age changes in the parotid glands of Wistar Institute rats with special reference to the occurrence of oncocytes in sensility.
Amer.J.Anat. 85, 157-197 (1949)
- ANDREW, W.: A comparison of age changes in salivary glands of man and of the rats.
J.Geront. 7, 178-190 (1952)
- ASCHOFF, L.: Pathologische Anatomie
Fischer-Verlag, Jena, 2, 694 (1921)
- BALOGH, K.: Die physiologischen Veränderungen der Zunge beim Vorgang des Alterns.
Österr. Zschr. Stomat. 57, 71-76 (1960)
- BARGMANN, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 419 (1964)
- BILDEN, J.: Morphologische Untersuchungen über den Strukturwandel der menschlichen Zunge während des Alterns.
Inaug.-Diss. Mainz, 1967
- BUCHER, O.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
H. Huber-Verlag, Bern, 211 (1948)
- EHRICH, W. u. F. EHLERT: Die Zungenschleimhaut in den verschiedenen Lebensaltern.
Dtsch. Mschr. Zahnk. 51, 865-880 (1933)
- FASSKE, E. u. K. MORGENROTH: Pathologische Histologie der Mundhöhle.
S. Hirzel-Verlag, Leipzig, 44-45 (1964)
- FISCHER, R.: Über den histochemischen Nachweis oxydativer Enzyme in Oncocyten verschiedener Organe.
Virchow's Arch. path. Anat. 334, 445-452 (1961)
- HAMPERL, H.: Oncocyten und Geschwülste der Speicheldrüsen.
Virchow's Arch. path. Anat. 282, 724-726 (1931)

- HAMPERL, H.: Über das Vorkommen von Oncocyten in verschiedenen Organen und ihren Geschwülsten.
Virchow's Arch. path. Anat. 298, 327-331 (1937)
- HAMPERL, H.: Oncocyten und Oncocytome.
Virchow's Arch. path. Anat. 335, 452-483 (1962)
- HAMPERL, H.: Das Oncocytom der Speicheldrüsen.
Zschr. Krebsforsch. 64, 427-440 (1962)
- HAMPERL, H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 125-126, 146 (1960)
- HÜBNER, G., H. J. KLEIN und N. SCHÜMMELFEDER: Zur Ultrastruktur der Oncocytome.
Klin. Wschr. 43, 798-800 (1965)
- KALK, H.: Über Hauterscheinungen und über das Symptom der "roten glatten Zunge" bei Leberinsuffizienz.
Dtsch. med. Wschr. 955 (1955)
- MARKHOFF, N. u. E. KAISER: Krankheiten der Leber und der Gallenwege in der Praxis.
Thieme-Verlag, Stuttgart, 28 (1962)
- PANNHORST, R. u. H. HOFFMANN: Über Beziehungen zwischen Lebererkrankungen und Farbänderungen der menschlichen Zunge.
Dtsch. med. J. 8, 232-236 (1957)
- PFANZAGL, J.: Allgemeine Methodenlehre der Statistik II.
Sammlung Götschen Bd. 747/747a, De Gruyter Verlag, Berlin, 150-151 (1966)
- ROTH, S. J.: The eosinophilic cells of the parathyroid (oxyphil cells) salivary (oncocytes) and thyroid (Hurthle cells) gland.
Lab. Invest. 11, 933-941 (1962)
- SCHUMACHER, S.: Die Mundhöhle und Zunge, in: MÖLLENDORF, W. v.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie.
Springer-Verlag, Berlin, Bd. 5, 1, 35-58 (1927)
- SEIFERT, G.: in DÖRR-ÜHLINGER: Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 1: Mundhöhle, Mundspeicheldrüsen, Tonsillen und Rachen.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, Bd. 1, 117-118 (1966)

- TAUCHI, H.: On the fundamental morphology of the senile changes, Nagoya.
J. Med. Sc. 24, 97-132 (1962)
- TONELLI, L.: Ricerche sistematiche sulla istobiologia e il significato degli
oncociti nella ghiandale salivari.
Arch. Vecchi anat. path. Firenze 11, 375-411 (1948)
- WATZKA, M.: Kurzlehrbuch der Histologie und mikroskopischen Anatomie
des Menschen.
Friedrich-Karl-Schattauer-Verlag, Stuttgart, 26, 120-126 (1957)

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. R. Bässler.

Herrn Prof. Dr. H. Bredt danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes.

Herrn Dr. med. Fassel, Institut für medizinische Dokumentation und Statistik (Dir.: Prof. Dr. Koller), sei für die fachkundige Beratung bei der Auswertung der Ergebnisse gedankt.

LEBENS LAUF

Am 22. August 1942 wurde ich als erstes Kind des Angestellten Kurt Beyer und seiner Frau Gertrud in Jena geboren.

Die Kriegsjahre verbrachten wir bis 1945 in Jena. Danach zogen wir nach Heuchlingen (Württemberg). Dort kam ich im Herbst 1948 in die Volksschule. 1949 verzogen wir nach Zwiesel im Bayrischen Wald, wo ich bis 1953 in die Volksschule ging. Im Winter 1953 übersiedelten wir nach Mainz; ich wurde in den naturwissenschaftlichen Zweig der Frauenlobschule aufgenommen. Im Frühjahr 1961 bestand ich dort das Abitur.

Im Sommersemester 1961 begann ich das Studium der Zahnheilkunde an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Das Examen beendete ich am 16. Dezember 1966. Im dritten klinischen Semester bemühte ich mich um ein Dissertationsthema. Seit April 1967 bin ich als Assistentin in einer zahnärztlichen Praxis in Mainz tätig.

